

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-308586

(43)Date of publication of application : 30.10.1992

(51)Int.Cl.

C07D311/04

A61K 31/35

A61K 31/35

// C07C271/22

C09K 15/22

(21)Application number : 03-100354

(71)Applicant : ONO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 05.04.1991

(72)Inventor : OUCHIDA SHUICHI

TODA MASAAKI

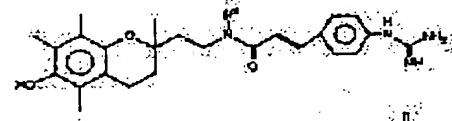
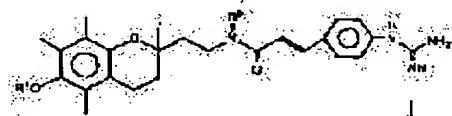
MIYAMOTO TSUMORU

(54) BENZOPYRANE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a novel compound having a Maynard reaction-inhibiting action and an antioxidative action, having excellent solubility and oral absorbability and useful as a medicine, etc.

CONSTITUTION: A compound of formula I [R1 is COR11, CO(CH₂)_mR12 (R11 is 1-4C alkyl; R12 is NH₂, etc.; (m) is 1-5), R2 is H, 1-4C alkyl]. For example,



N-methyl-N-[2-(6-acetoxy-2,5,7,8-tetramethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,2-b]pyran-2-yl)ethyl]-4-guanidinocinnamic acid amid hydrochloride. The compound of formula I is obtained by reacting a component of formula II with an acid anhydride.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(51) Int.Cl.
 C 07 D 311/04
 A 61 K 31/35
 // C 07 C 271/22
 C 09 K 15/22

識別記号
 6701-4C
 7475-4C
 7475-4C
 6917-4H
 6917-4H

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1(全13頁)

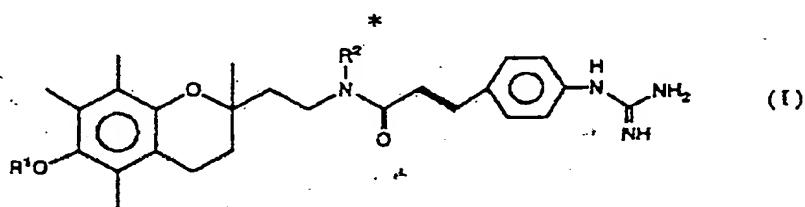
(21)出願番号 特願平3-100354
 (22)出願日 平成3年(1991)4月5日

(71)出願人 000185983
 小野薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
 (72)発明者 大内田 修一
 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内
 (72)発明者 戸田 正明
 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内
 (72)発明者 宮本 橋
 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内
 (74)代理人 弁理士 大家 邦久

(54)【発明の名称】ベンゾピラン誘導体

(57)【要約】

【構成】一般式(I)



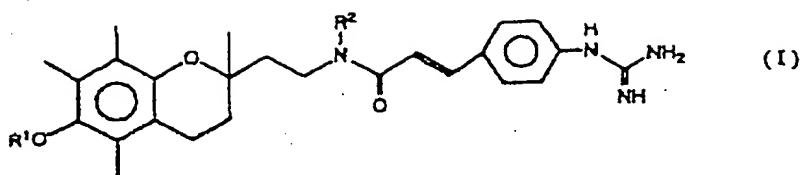
(式中、R¹はi) -COR¹¹、
 ii) -CO-(CH₂)_n、R¹²、
 iii) -COOR¹³または
 iv) -COO-(CH₂)_n、OR¹⁴を表わし、
 R²は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わし、
 R¹¹はC1~4のアルキル基を表わし、R¹²はi) -C
 OOR¹⁵、
 ii) -NH₂または
 iii) -OR¹⁶を表わし、

R¹³はC1~4のアルキル基を表わし、R¹⁴はC1~4のアルキル基を表わし、R¹⁵はC1~4のアルキル基を表わし、R¹⁶はC1~4のアルキル基を表わし、mは1~5の整数を表わし、nは1~5の整数を表わす。)で示されるベンゾピラン誘導体またはその酸付加塩。

【効果】 本化合物はメイラード反応阻害作用および抗酸化作用があり、溶解性および/または経口吸収性に優れており、医薬として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)



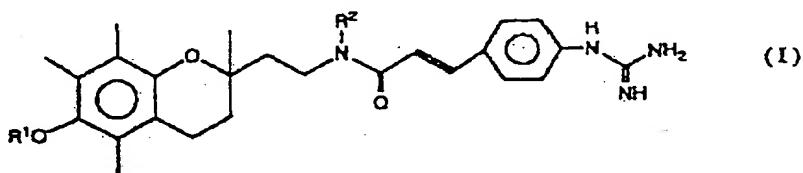
(式中、R¹ は i) -COR¹¹、
ii) -CO(CH₂)_m、R¹²、
iii) -COOR¹³ または
iv) -COO(CH₂)_n、OR¹⁴ を表わし、
R² は水素原子またはC 1～4 のアルキル基を表わし、
R¹¹ はC 1～4 のアルキル基を表わし、
R¹³ は i) -COOR¹⁵、
ii) -NH₂ または
iii) -OR¹⁶ を表わし、
R¹⁴ はC 1～4 のアルキル基を表わし、R¹⁵ はC 1～4 ※

※のアルキル基を表わし、R¹⁵ はC 1～4 のアルキル基を表わし、R¹⁶ はC 1～4 のアルキル基を表わし、m は1～5 の整数を表わし、n は1～5 の整数を表わす。) で示されるベンゾピラン誘導体またはその酸付加塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は医薬として有用なベンゾピラン誘導体に関する。さらに詳しくは、本発明は i) 一般式 (I)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) 示されるベンゾピラン誘導体およびその酸付加塩、
i) それらの製造方法、
ii) それらを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤および
iii) それらを有効成分として含有する抗酸化剤に関する。

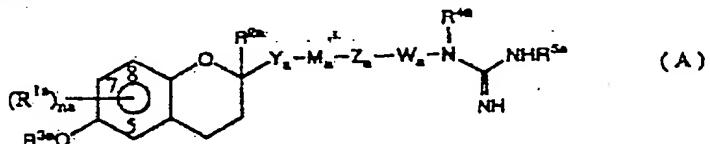
【0002】

【発明の背景および先行技術】 ヨーロッパ特許公開公報第387771号明細書で、以下に示す一般式 (A) の化合物が開示されており、それらの化合物がメイラード反応阻

★害および抗酸化作用を有し、種々の糖尿病合併症および老化により引き起こされる疾患、例えば冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化、関節硬化症、白内障、網膜症、および癌の治療および/または予防に、または種々の過酸化脂質產生が原因となる疾患、例えば動脈硬化、糖尿病、心筋梗塞、末梢循環障害、脳血管障害、癌、炎症、消化器疾患および老化の治療および/または予防に有用であることが記載されている。

【0003】 一般式 (A)

【化3】



(式中、R¹ は水素原子、炭素数1～4 のアルキル、炭素数1～4 のアルコキシ、または7位と8位の炭素原子と一緒にになって炭素数6の炭素環を表わし、R² は水素原子、炭素数1～4 のアルキルまたは炭素数1～4 のアルコキシを表わし、R³ は水素原子、炭素数2～4 のアルシルまたはベンゾイルを表わし、n a は1～3 の整数を表わし、Y_a は炭素数1～7 のアルキレン、炭素数2～7 のアルケニレンまたは炭素数2～7 のアルキニレンを表わし、M_a は i) 単結合または

ii) -D_a -B_a - で示される基を表わし、

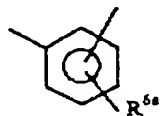
D_a は i) -O- または

ii) -S- を表わし、

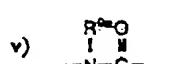
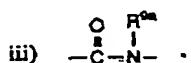
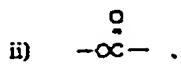
B_a は i) 炭素数1～4 のアルキレン基または

ii) 次式で示される基を表わし、

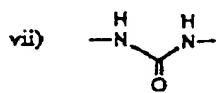
【化4】



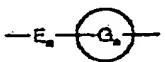
Z. は i) 単結合、または
ii) 次式で示される結合を表わし、
【化5】



vii) $-\text{O}-$ または



W₁ は $-\text{W}_1$ 、 $-\text{A}_1$ 、 $-\text{W}_2$ 、 $-$ で示される基を表わし、 A₁ は i) 単結合または
ii) 次式で示される基を表わし、
【化6】



E₁ は i) 単結合、
ii) $-\text{O}-$ または
iii) $-\text{S}-$ を表わし、
式

【化7】



で示される記号は、炭素数4～10の炭素環あるいは複素環、または1個から3個の炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、 $-\text{COOR}'$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数4～10の炭素環あるいは複素環を表わし、W₁とW₂は同じでも異なっていてもよく、

i) 単結合、
ii) 炭素数1～4のアルキレン、
iii) 炭素数2～4のアルケニレンまたは
iv) 炭素数2～4のアルキニレンを表わし、
R¹ は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、 R² は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたはアミノ基を表わし、 R³ は水素原子、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、 $-\text{COO}$

R⁴ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基を表わし、 R⁵ は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、 R⁶ は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、 R⁷ は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたはベンジル基を表わす。

ただし、 i) D₁ は Y₁ に結合し、 B₁ は Z₁ に結合し、

ii) E₁ は W₁ に結合し、式

【化8】

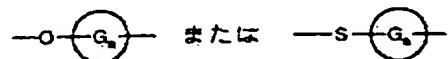


で示される環は W₂ に結合し、

iii) アルケニレンまたはアルキニレン中の二重結合または三重結合は直接酸素原子に結合せず、

iv) A₁ が式

【化9】



を表わす場合、 W₁ は単結合を表わさず、 v) 5位の炭素原子に置換している R¹ が水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、 7位の炭素原子に置換している R¹ が水素原子、炭素数1～4のアルキルまたは炭素数1～4のアルコキシを表わし、 8位の炭素原子に置換している R¹ が水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、 R² がメチルを表わし、 R³ が水素原子を表わし、 R⁴ が水素原子を表わし、 R⁵ が水素原子を表わし、 $-\text{Y}_1$ 、 $-\text{M}_1$ 、 $-\text{Z}_1$ 、 $-\text{W}_1$ が炭素数1～3の直鎖状アルキレン基を表わす化合物を除く。) で示されるベンゾピレン誘導体またはその酸付加塩。

20 20 【0004】一般式 (A) で示される化合物のうち、 R¹ が水素原子を表わす化合物は、実施例として記載され、実際に合成されている。しかし、 R¹ が水素原子を表わす化合物は、溶解性および吸収性が十分とはいえない。

30 30 【0005】そこで、本発明者らは、さらに液剤化しやすい、および/またはさらに経口投与で有効なメイラード反応阻害および抗酸化作用のあるベンゾピラン誘導体を見出すべく鋭意検討した。その結果、本発明者らは、一般式 (A) 中の R¹ に相当する部分を水素原子からアシル基またはアシリル基誘導体に置き換えた、一般式 (I) の本発明化合物が溶解性および/または吸収性が著しく向上することを見出し、本発明を完成した。

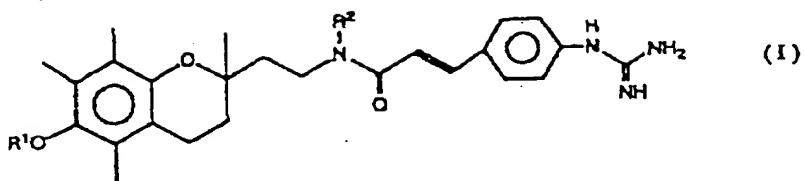
【0006】

【発明の開示】従って、本発明は、 i) 一般式

【化10】

(4)

5

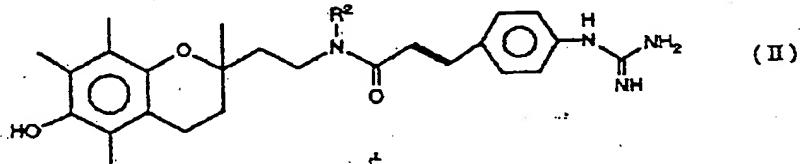


6

(式中、R¹ は i) -COR¹¹、
ii) -CO (CH₂)_n R¹²、
iii) -COOR¹³ または
iv) -COO (CH₂)_n OR¹⁴ を表わし、
R² は水素原子またはC 1～4のアルキル基を表わし、
R¹¹ はC 1～4のアルキル基を表わし、
R¹² は i) -COOR¹⁵、
ii) -NH₂ または
iii) -OR¹⁶ を表わし、
R¹³ はC 1～4のアルキル基を表わし、R¹⁴ はC 1～4のアルキル基を表わし、R¹⁵ はC 1～4のアルキル基を表わし、R¹⁶ はC 1～4のアルキル基を表わし、mは1～5の整数を表わし、nは1～5の整数を表わす。) で示されるベンゾピラン誘導体またはその酸付加塩、
ii) それらの製造方法、
iii) それらを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤および
iv) それらを有効成分として含有する抗酸化剤に関する。

【0007】一般式 (I) 中、R²、R¹¹、R¹³、R¹⁴、R¹⁵ および R¹⁶ が表わすC 1～4のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピルおよびブチル基およびこれらの異性体である。特に好ましい基はメチル基およびエチル基である。

【0008】本発明においては、特に指示しないかぎり*



(式中、R² は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、またはその酸付加塩と、①酸無水物。

②一般式 R¹¹ COCl (III)

(式中、R¹¹ は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

③一般式 R¹³ OCO (CH₂)_n COCl (IV)

(式中、R¹³ は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

④一般式 R¹⁴ OCOCl (V)

(式中、R¹⁴ は前記と同じ意味を表わす。) で示される

*異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基には直鎖のもの、分枝鎖のものが含まれ、また不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

10. 【0009】

【酸付加塩】一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。式 (I) で示される化合物の非毒性酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエニスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。好ましくは、塩酸塩である。

20. 【0010】

【先行技術との比較】一般式 (I) で示される本発明化合物は、先行技術化合物からは予期できない程度溶解性および/または経口吸収性がよい。

【0011】

【本発明化合物の製造方法】一般式 (I) で示される本発明化合物は、

i) 一般式 (II)

30. 【化11】

化合物、

⑤一般式 R¹⁴ O (CH₂)_n OCOC 1 (VI)

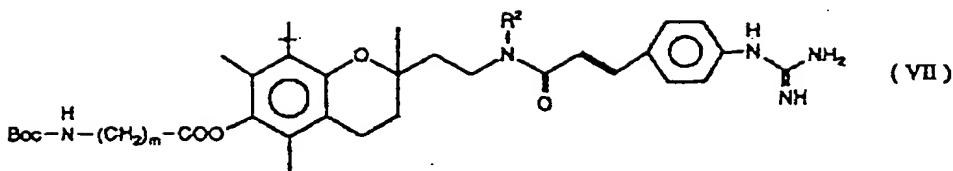
(式中、R¹⁴ は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または

⑥一般式 R¹⁴ O (CH₂)_n COCl (IX)

(式中、R¹⁴ は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を塩基 (ビリジン、トリエチルアミン等) の存在下で反応させ、所望により塩交換を行なうか、

ii) 一般式 (VII)

【化12】

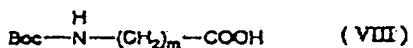


(式中、Bocはtert-ブトキカルボニル基を表わし、R²は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物またはその酸付加塩から、酸(塩酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸等)を用いてBoc基を除去することにより製造することができる。

【0012】

【中間体の製造方法】一般式(II)で示される化合物は、ヨーロッパ特許公開公報第387771号明細書に記載の方法で製造することができる。一般式(VII)で示される化合物は、一般式(II)で示される化合物と一般式(VI)

【化13】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の総合剤の存在下で反応させることにより製造することができる。一般式(III)、(IV)、

(V)、(VI)、(VIII)および(IX)で示される化合物は、公知の試薬であるか、もしくは公知化合物より公知の方法で容易に製造することができる。

10 【0013】

【出発物質】本発明における出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

【0014】

【本発明化合物の活性】一般式(I)で示される本発明化合物は、メイラード反応阻害作用および抗酸化作用を有している。従って、本発明化合物は前記のような種々の糖尿病合併症および過酸化脂質産生が原因となる疾患の治療、および/または予防に有用である。本発明化合物は、さらに溶解性および経口吸収性のよい化合物であり、これらのこととは、以下の表1および表2に示されるデータにより確認された。

【0015】

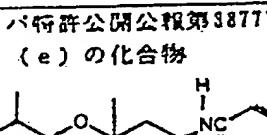
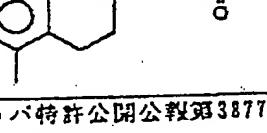
【表1】

20

本発明化合物の25%における蒸留水に対する溶解性

表 1

实施例番号	溶解性 (mg/ml)
1	> 10.0
1 (a)	> 10.0
1 (b)	> 10.0
1 (c)	> 10.0
1 (d)	> 10.0
1 (e)	> 10.0
1 (f)	> 10.0
1 (g)	> 10.0
1 (h)	6.62
1 (i)	4.18
1 (j)	8.39
1 (k)	> 10.0
1 (l)	> 10.0
1 (m)	> 10.0
1 (n)	> 10.0
1 (o)	> 10.0
2	> 10.0
2 (a)	> 10.0

比較化合物構造式	溶解性 (mg/ml)
<p>ヨーロッパ特許公開公報第387771号</p> <p>実施例 2 (e) の化合物</p>  <p>• HCl</p>	0.92
<p>ヨーロッパ特許公開公報第387771号</p> <p>実施例 24 の化合物</p>  <p>• HCl</p>	2.53

[0016]

[表2]

11

12

本発明化合物をラット150mg/6ml(水)/kg(ラット体重)
の十二指腸内に投与後120分後までの
門脈血中濃度-時間曲線化面積(AUC)

表2

実施例番号	AUC ($\frac{\mu\text{g} \cdot \text{min}}{\text{ml}}$)
1 (b)	0.05以下 9.38
1 (i)	7.43 8.13

上段……実施例化合物のAUC値
下段……実施例化合物のエステル加水分解
代謝物のAUC値

比較化合物	AUC ($\frac{\mu\text{g} \cdot \text{min}}{\text{ml}}$)
ヨーロッパ特許 公開公報第 387771号実施例 2 (e) の化合物	0.05以下

【0017】表1および表2から、本発明化合物は先行技術化合物からは予期できない溶解性および/または経口吸収性がよいことがわかる。

【0018】

【毒性】本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として十分安全に使用でき、特にヒトにおけるメイラード反応に起因する疾患の治療および/または予防に有用であることが確認された。

【0019】

【医薬品への適用】一般式(I)で示される本発明化合物、およびその酸付加塩を上記の目的で用いるには、通常全身的あるいは局所的に、経口または非経口で投与される。投与量は年令、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人ひとり当たり、一回につき1mg~1000mgの範囲で1日1回から数回経口投与されるか、あるいは成人ひとり当たり、1回につき0.1mg~100mgの範囲で1日1回から数回非経口投与(好ましくは静脈内投与)される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0020】本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等が用いられる。経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。カプセルには、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

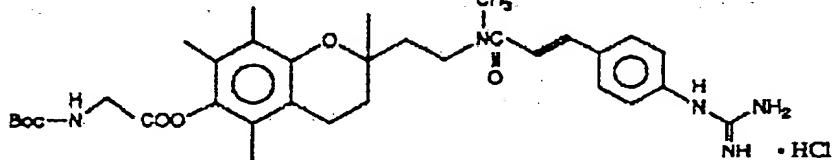
【0021】このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニウムマグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆してもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。さらにゼラチンのような吸収される物質のカプセルも含まれる。

【0022】経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤(例えば精製水、エタノール)を含んでいてもよい。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿润剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0023】経口投与のためのその他の組成物として50は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体

公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2868691号および同第3095355号明細書に詳しく記載されている。

【0024】本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す滅過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用する*



N-メチル-N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル]エチル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド (1.0 g)、N-tert-ブトキカルボニルボニルグリシン (3.95 mg) および4-ジメチルアミノビリジン (1.56 mg) をジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解させた。この溶液に塩化メチレン (10.0 ml) を加え、次に氷冷下塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (4.72 mg) を加えた。混合物を0℃で30分間、次に室温で3時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレン (10.0 ml) で希釈した。混合物を水、次に食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー※

* ことでもできる。

【0025】非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟コウのような塗布剤、直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

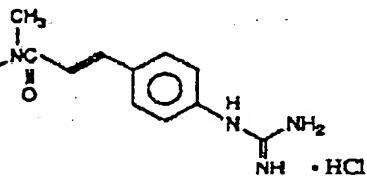
【0026】

【参考例および実施例】以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所に記載されているカッコ内の溶媒は、使用した展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。また、IRはKBr錠剤法で測定し、NMRは重メタノール溶液で測定している。

【0027】参考例1

N-メチル-N-[2-[6-(2-tert-ブトキカルボニルアミノアセトキシ)-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル]エチル]-4-グアニジノシンナムアミドハイドロクロライド

【化14】



※ (酢酸エチル:酢酸:水=15:2:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (4.27 mg) を得た。

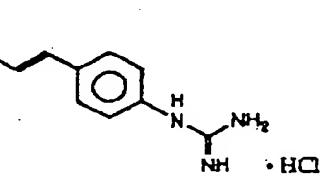
30 TLC (酢酸エチル:酢酸:水=6:1:1) : Rf = 0.35;

NMR: δ 7.73~7.05 (m, 6H), 4.10 および 4.07 (各々 s, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.17 および 3.03 (各々 s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (s, 3H)。

【0028】実施例1

N-メチル-N-[2-(6-アセトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル]エチル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド

【化15】



N-メチル-N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル]エチル]-4-グ

アニジノシンナムアミド ハイドロクロライド (1.0 g) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させた。

50 その溶液にビリジン (5.0 ml)、次にアセチルクロライ

ド(0.40ml)を氷冷下滴下した。混合物を1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下でメタノールを加えた後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=19:1→9:1)で精製し、次の物性値を有する標題の本発明化合物(360mg)を得た。

TLC(酢酸エチル:酢酸:水=6:1:1): R_f=0.24:

IR(cm⁻¹): ν 3323, 2932, 1752, 1678, 1648, 160*

表3

*0, 1515, 1459, 1408, 1371, 1213, 1080, 828, 615

【0029】実施例1(a)~1(o)

相当する適当なベンゾ[1,2-b]ビラン誘導体・塩酸塩と相当する適当な酸クロライトを用い、実施例1と同様に操作して(塩酸塩以外の塩の場合、さらに塩交換を行ない)、次表3に示す本発明化合物を得た。

【0030】

【表3】

実施例番号	構造式	TLC	IR(cm ⁻¹)
1(a)		R _f =0.30 (クロロホルム: メタノール:酢酸 =10:2:1)	ν 3670~2500, 3318, 2932, 1752, 1682, 1624, 1600, 1568, 1515, 1455, 1370, 1219, 1109, 1079,
1(b)		R _f =0.39 (酢酸エチル: 酢酸:水 =6:1:1)	ν 3310, 2933, 1736, 1672, 1625, 1570, 1515, 1459, 1412, 1376, 1229, 1150, 1109, 821, 515,
1(c)		R _f =0.44 (酢酸エチル: 酢酸:水 =6:1:1)	ν 3317, 2932, 1758, 1672, 1626, 1600, 1570, 1515, 1458, 1372, 1340, 1230, 1104, 1040, 831, 515,

【0031】

【表4】

表3 (つづき)

実験 番号	構造式	TLC	IR (cm^{-1})
1 (d)		$R_f = 0.52$ (ジテエチル: 酢酸:水 - 6 : 1 : 1)	ν 3347, 2932, 1791, 1671, 1647, 1600, 1572, 1515, 1459, 1404, 1376, 1249, 1146, 1109, 828.
1 (e)		$R_f = 0.24$ (ジテエチル: 酢酸:水 - 1.2 : 2 : 1)	ν 3402, 3111, 2932, 1770, 1619, 1645, 1628, 1595, 1568, 1515, 1463, 1409, 1376, 1309, 1248, 1184, 1109, 817, 632.
1 (f)		$R_f = 0.25$ (ジテエチル: 酢酸:水 - 10 : 2 : 1)	ν 3670-2550, 2394, 2197, 2179, 1759, 1617, 1646, 1628, 1596, 1566, 1516, 1451, 1365, 1232.

[0032]

表3 (つづき)

[表5]

実験 番号	構造式	TLC	IR (cm^{-1})
1 (g)		$R_f = 0.46$ (ジテエチル: 酢酸:水 - 6 : 1 : 1)	ν 3307, 2931, 1758, 1678, 1647, 1599, 1515, 1459, 1406, 1373, 1263, 1231, 1098, 1040, 828.

[0033]

[表6]

表3 (つづき)

実施例番号	構造式	N M R
1 (h)		δ 7.70 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.34 (s, 3H) .
1 (i)		δ 7.84 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.50 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.33 (s, 3H) .
1 (j)		δ 7.85 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 8.58 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.72 (m, 7H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.24 (t, 3H) .

[0034]

表3 (つづき)

【表7】

実施例番号	構造式	N M R
1 (k)		δ 7.72~7.05 (m, 6H), 3.80 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) .
1 (l)		δ 7.72~7.05 (m, 6H), 4.15 (q, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.75 (s, 7H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.28 (t, 3H) .
1 (m)		δ 7.72~7.03 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.48 (q, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.26 (t, 3H) .

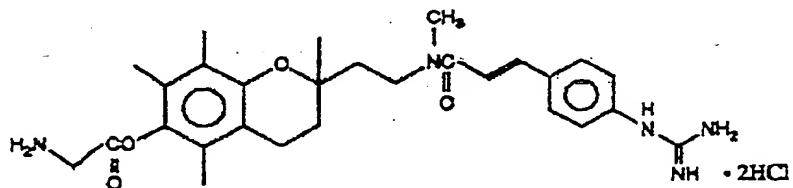
[0035]

50 【表8】

八三 (つゝ)

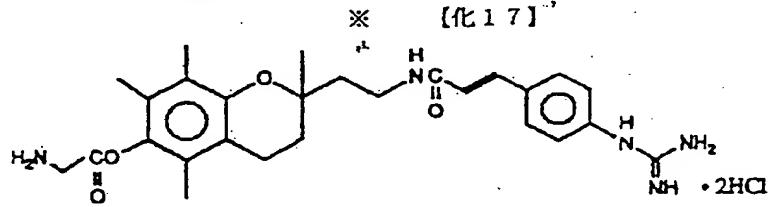
【0036】实施例2

N-メチル-N-[2-[6-(2-アミノアセトキシ)-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル]エ* ロライド 20 [化16]



参考例1で製造したベンゾピラン誘導体(760mg)をエタノール(10ml)に溶解させた。その溶液に塩酸のエタノール溶液(2ml)を加えて、溶液を60℃に加温した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1→10:1)で精製し、次の物性値を有する標題の本発明化合物(665mg)を得た。

TLC (クロロホルム:メタノール:酢酸 = 6:1:1) : $R_f = 0.10$;



※ I R (cm⁻¹) : ν 3391, 2932, 1765, 1677, 1647, 1599, 1515, 1459, 1401, 1207, 1109, 911, 828, 612

30

【0037】实施例2 (a)

N- [2- [6- (2-アミノアセトキシ) -2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b] ピラン-2-イル] エチル] -4-グアニジノシンナムアミド ジハイドロクロライド
〔化17〕

N-メチル-N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル]-4-アグアニジノシンナムアミド ハイドロクロライドのかわりに相当するベンゾ[1,2-b]ピラン誘導体を用いて、参考例1と同様に操作して製造した化合物を用いて

実施例2と同様に操作して、次の物性値を有する標題の
本発明化合物を得た。

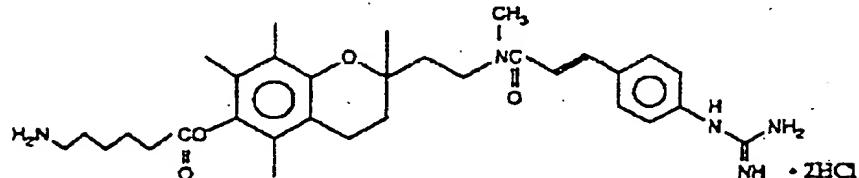
TLC (酢酸エチル:酢酸:水=6:1:1): R_f=0.13;

IR (cm^{-1}) : ν 3401, 1762, 1657, 1626, 1600, 1575, 1515, 1459, 1401, 1219, 1109, 1077, 823.

23

【0038】実施例2 (b)

N-メチル-N-[2-[6-(6-アミノヘキサノイル)オキシー-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イ]*

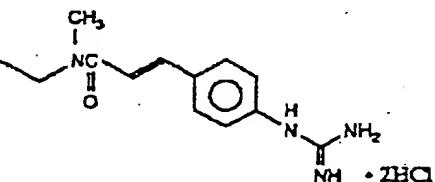


N-tert-ブトキシカルボニルグリシンのかわりに6-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサン酸を用いて、参考例1と同様に操作して製造したベンゾピラン誘導体を用いて実施例2と同様に操作して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル:酢酸:水=5:2:1): R_f = 0.25;

IR (cm⁻¹): ν 3361, 2940, 1748, 1675, 1646, 1599, 1515, 1456, 1412, 1379, 1253, 1162, 1120, 873, *

*ル] エチル]-4-グアニジノシンナムアミド ジハイドロクロライド
【化18】

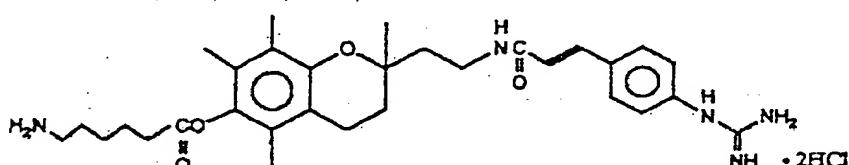


※ 829, 615.

【0039】実施例2 (c)

N-[2-[6-(6-アミノヘキサノイル)オキシー-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル]エチル]-4-グアニジノシンナムアミド ジハイドロクロライド

【化19】



N-メチル-N-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル]エチル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライドのかわりに相当するベンゾ[1, 2-b]ピランを、N-tert-ブトキシカルボニルグリシンのかわりに6-tert-ブトキシカルボニルアミノヘキサン酸を用いて、参考例1と同様に操作して製造したベンゾピラン誘導体を用いて、実施例2と同様に操作して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1): R_f = 0.27;

IR (cm⁻¹): ν 3620 ~ 2500, 3392, 2937, 1742, 1671, 1626, 1599, 1569, 1515, 1458, 1246, 1162, 1107

【0040】製剤例

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を有する錠剤100錠を得た。

30 · N-メチル-N-[2-(6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル]エチル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド.....5 g
· 繊維素グリコール酸カルシウム (崩壊剤)0.2 g
· ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)0.1 g
· 微結晶セルロース4.7 g